



**Universidad Zaragoza**  
Facultad de Medicina

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

# **Síndrome de Lynch**

# **Lynch syndrome**

Autora: Lorena Sánchez Oliva

Tutor: Federico Sopena Biarge

Curso 2015-2016

## RESUMEN

**Introducción:** el síndrome de Lynch es el responsable del 3% de todos los cánceres colorrectales (CCR). Se debe a una mutación germinal en los genes reparadores del ADN o del gen EPCAM y aumenta el riesgo de padecer cánceres a una edad precoz.

**Objetivos:** descripción del seguimiento clínico de las primeras familias con síndrome de Lynch incluidas en el programa de alto riesgo de cáncer de colon del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

**Material y métodos:** se recogieron los datos de las familias con confirmación genética y de las familias que cumplían los criterios de Ámsterdam II, mediante el estudio del árbol genealógico, de la historia clínica electrónica, de la historia en papel y del registro de test genéticos.

**Resultados:** La muestra del estudio fue de 125 individuos. Solo el 21,9% de los pacientes se realizan colonoscopias de cribado con la frecuencia recomendada por las guías, detectándose diferencias estadísticamente significativas en función de si existe mutación conocida en la familia o no (56,3% frente 6,8%,  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en función del sexo. La edad media de diagnóstico de los CCR fue más precoz en los pacientes con síndrome de Lynch que en la población general (46,4 frente a 69). El tipo de cirugía llevada a cabo varió en función de si se llevó a cabo antes (colectomías segmentarias) o después (colectomías totales) de 2009. Solo el 18,8% de las mujeres se realizan biopsias endometriales u optaron por la cirugía profiláctica. En el 42,9% de los pacientes fallecidos la causa fue un cáncer del espectro del síndrome de Lynch.

**Discusión y conclusiones:** la mayoría de los pacientes con síndrome de Lynch diagnosticados a principios de la década de los 2000 no se realizan las medidas de detección precoz de cáncer de la manera en que dictan las guías clínicas.

*Palabras clave:* Síndrome de Lynch, cáncer colorrectal, colonoscopia, biopsia endometrial, cirugía profiláctica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Lynch syndrome is responsible for 3% of all colorectal cancers (CRC). It is due to a germinal mutation in the DNA repair genes or gene EPCAM and increases the risk of cancers at an early age.

**Objectives:** description of the clinical follow-up of the first families with Lynch syndrome included in the program at high risk of colon cancer in University Clinic Hospital Lozano Blesa.

**Material and Methods:** Data from families with genetic confirmation and families that meet the Amsterdam II criteria, by studying the pedigree, electronic medical records, history in paper and genetic testing registry.

**Results:** The study consisted of 125 individuals. Only 21.9% of patients performed screening colonoscopies as recommended by the guides. There were statistically significant differences depending on whether the mutation is known in the family or not (56.3% vs. 6.8%,  $p < 0.001$ ). There were no differences according to sex. The average

age of diagnosis of CRC was earlier in patients with Lynch syndrome than in the general population (46.4 vs. 69). The type of surgery performed varied depending on whether it was made before or after 2009 (segmental colectomy vs. total colectomy, respectively). Only 18.8% of women performed endometrial biopsies or prophylactic surgery. There were 42.9% deaths which were caused by cancer associated with the Lynch syndrome.

**Discussion and conclusions:** Most patients with Lynch syndrome diagnosed in the early 2000s do not perform screening tests as clinical guides indicate.

*Keywords:* Lynch syndrome, colorectal cancer, colonoscopy, endometrial biopsy, prophylactic surgery.

# ÍNDICE

Introducción.....	5
• El cáncer colorrectal.....	5
• Historia del síndrome de Lynch.....	5
• Genética en el síndrome de Lynch.....	6
• Riesgo de cáncer en el síndrome de Lynch.....	6
• Diagnóstico de síndrome de Lynch.....	8
• Cribado de cánceres asociados al síndrome de Lynch.....	12
• Profilaxis en el síndrome de Lynch.....	13
• Tratamiento del CCR asociado a síndrome de Lynch.....	13
• Situación en Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.....	14
Objetivos.....	15
Material y métodos.....	16
Resultados.....	19
• Descripción de las familias e individuos incluidos en el trabajo.....	19
• Colonoscopias de cribado y diagnóstico de cáncer colorrectal.....	20
• Gastroscopias y detección de H. pylori.....	23
• Cáncer de endometrio y ovario.....	23
• Otros cánceres y fallecimiento.....	25
Discusión.....	26
• Trabajo con familias.....	26
• Genética del síndrome de Lynch.....	26
• Colonoscopias.....	27
• Cánceres colorrectales detectados.....	28
• Cánceres ginecológicos.....	28
• Otras consideraciones.....	29
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31
Anexo I.....	33
Anexo II.....	34

# INTRODUCCIÓN

## *Cáncer colorrectal*

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuente en nuestro medio si se consideran ambos sexos, diagnosticándose más de 28.000 casos nuevos cada año en España. En cambio, en los hombres es el tercero tras el cáncer de próstata y pulmón y en las mujeres, el segundo tras el de mama. El CCR supone la segunda causa de muerte por cáncer, falleciendo en España más de 15.000 personas por este motivo<sup>(1)</sup>.

Entre un 70-75% de los casos de CCR son esporádicos, un 5% se trata de un síndrome de CCR hereditario, como son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Lynch, y en un 25% existen antecedentes familiares de CCR<sup>(1)</sup>.

El cribado de CCR en la población general se aconseja a partir de los 50 años siendo los métodos más utilizados la detección de sangre oculta en heces cada 1-2 años y la colonoscopia cada 10 años<sup>(1)</sup>. Teniendo en cuenta esto, se pueden dividir los **factores de riesgo** en dos grupos:

- Aquellos que conllevan una modificación en las recomendaciones de cribado, como los síndromes de CCR hereditario, antecedentes familiares de CCR o personales de CCR o adenomas, enfermedad inflamatoria intestinal y la exposición a radiación abdominal<sup>(2)</sup>.
- Aquellos que no influyen en las recomendaciones de cribado: edad, acromegalia, inmunosupresión tras trasplante, obesidad, diabetes mellitus y resistencia a la insulina, carne roja procesada, tabaco, alcohol, privación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata, colecistectomía, anastomosis ureterocólica, mutaciones genéticas BRCA y varios agentes bacterianos y virales<sup>(2)</sup>.

## *Historia del síndrome de Lynch*

Hace cien años, en 1913, **Aldred Warthin**, patólogo de la universidad de Michigan, fue el primero en describir una familia con síndrome de Lynch. Se trataba de su costurera, angustiada porque varios miembros de su familia habían padecido cáncer y temía que a ella también le sucediera, hecho que así ocurrió, pues falleció por cáncer de endometrio. A esta familia la llamó “**familia G**”. **Henry T. Lynch** en 1971 reunió a más de 650 miembros de esta familia y comprobó que los descendientes seguían teniendo un predominio de cánceres de colon, útero y estomago a una edad precoz. Se reconoció el carácter autosómico dominante del síndrome. En 2005, Douglas realizó un seguimiento de 929 descendientes e identificó la mutación del gen MSH2 de la “familia G”<sup>(3)</sup>.

En 1989 se descubrió que algunos CCR poseían inestabilidad de los microsatélites, sobre todo en los localizados en colon proximal, y en la primavera de 1933 se vinculó este hecho con el síndrome de Lynch. Desde entonces se han identificado cinco genes responsables: en diciembre de 1933 se clonó el gen MSH2 humano, en marzo de 1994 se clonó el gen MLH1, en septiembre de 1994 el gen PMS2 y en los siguientes años el gen MSH6 y el gen EPCAM<sup>(3)</sup>.

## *Genética del síndrome de Lynch*

Como se acaba de exponer, los CCR hereditarios suponen un 5% de los tumores de colon, siendo el síndrome de Lynch, también llamado cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis, la forma más frecuente representando el 3% de todos los CCR,<sup>(4)</sup> aunque en España se estima que representar el 2,5%<sup>(5)</sup>. Su prevalencia en la población general es de 1 cada 300 individuos<sup>(6)</sup>.

Se trata de un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en la línea germinal de uno de los distintos genes reparadores del ADN o por la pérdida de la expresión de MSH2 debido a una delección en el gen EpCAM<sup>(4,7)</sup>. El espectro de mutación de estos genes es amplio<sup>(8)</sup>.

Entre los **genes reparadores de ADN** asociados al síndrome de Lynch se encuentran: MLH1 (en el cromosoma 3p2, alterado en el 32% de los casos); MSH2 (2p16, alterado en 39% de los casos); MSH6 (2p16, representa el 15% de los casos) y PMS2 (7p22, representa el 14% de los casos)<sup>(4,9)</sup>. Los pacientes con síndrome de Lynch heredan una mutación en la línea germinal en un alelo de un gen reparador de ADN y el segundo alelo es inactivado a nivel somático. Al inactivarse los genes reparadores del ADN, aumenta la tasa de mutaciones durante la síntesis de éste (aproximadamente 1 cada  $10^6$  bases). Estos cambios suelen ocurrir en las regiones del ADN con secuencias de nucleótidos repetitivos, son los denominados **microsatélites**, dando lugar a la expansión o reducción de estas regiones, lo que se designa como **inestabilidad de los microsatélites (IMS)** que se encuentran en las células tumorales pero no en las células normales del tejido adyacente y es característica de los cánceres asociados al síndrome de Lynch<sup>(4,7,8,10)</sup>. La IMS puede afectar a genes que controlan el crecimiento celular (como el factor de crecimiento transformante  $\beta$  o los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina), genes que regulan la muerte por apoptosis (caspasa 5, Bax) e incluso afectar a algunos de los genes reparadores de ADN (hMSH3, hMSH6). Se piensa que esta acumulación de mutaciones conduce a la carcinogénesis en el síndrome de Lynch. En cambio, la IMS no es específica de este síndrome, ya que aproximadamente el 15% de los CCR esporádicos también poseen IMS, pero de manera somática<sup>(4,8)</sup>.

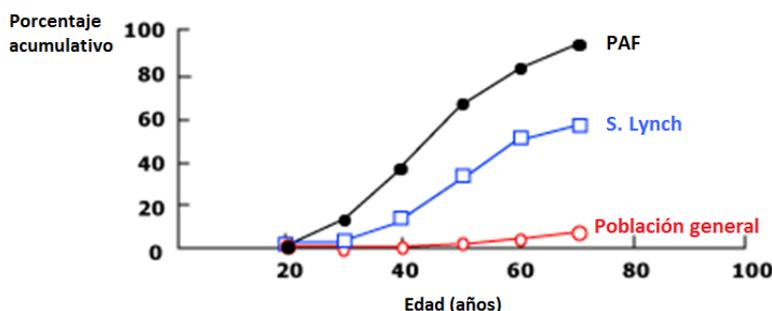
Las extensas delecciones en el extremo 3' del **gen EPCAM** llevan a un silenciamiento epigenético por hipermetilación del gen MSH2 contiguo. Este silenciamiento se produce solo en las células en las que el locus EPCAM se encuentra activo, por lo que el espectro de tumores debidos a esta alteración es distinto de los individuos que poseen una mutación en el gen MSH2 en la línea germinal<sup>(4,9)</sup>.

Se ha postulado que ciertos factores ambientales también influyen en el riesgo de CCR, como el fumar, un mayor índice de masa corporal<sup>(11)</sup>.

## *Riesgo de cáncer en el síndrome de Lynch*

El riesgo acumulado de CCR en la población general es del 6%<sup>(6)</sup>. En cambio, un 70% de los pacientes con síndrome de Lynch desarrollarán **CCR** a lo largo de su vida (figura 1), aunque esto varía según el genotipo (en general las mutaciones de MLH1 y MSH2 tienen un mayor riesgo de cáncer que las mutaciones en MSH6 y PMS2, ver

tabla 1). La incidencia es mayor en hombres que en mujeres y la edad de inicio varía también en función del genotipo, pero se produce a una edad más temprana que el CCR esporádico (44-61 años frente a 69)<sup>(4,7,9,12)</sup>.



PAF: poliposis adenomatosa familiar.

Figura 1. Incidencia acumulada por edad de CCR en síndromes genéticos y en la población general<sup>(4)</sup>.

Las personas con síndrome de Lynch tienen un mayor riesgo de CCR sincrónico y metacrónico. De hecho, un 7-10% poseen más de un cáncer en el momento del diagnóstico y de un 16 a un 19% desarrollan un CRC metacrónico si se realiza una colectomía segmentaria<sup>(4,10)</sup>.

Los CCR del síndrome de Lynch se hayan predominantemente en lado derecho (60-80% en comparación con el 30% en los CCR esporádicos) y evolucionan desde adenomas, pero estos son más grandes, planos, con mayor displasia de alto grado y con mayor componente veloso que los adenomas esporádicos. La secuencia adenoma-carcinoma también es más rápida en el síndrome de Lynch (35 meses frente a 10-15 años en los CCR esporádicos). En cambio, la supervivencia a los 5 años es más alta en los CCR asociados al síndrome de Lynch que los esporádicos. En cuanto a la histología, los CCR del síndrome de Lynch son pobremente diferenciados, con células en anillo de sello, abundante mucina<sup>(4,10)</sup> y tienen un infiltrado linfocitario que se asocia a un mejor pronóstico. El recuento total de linfocitos no es el mejor predictor, sino que ciertos subconjuntos de células T específicas muestran una respuesta protectora, mientras que otros predicen un mal pronóstico<sup>(3,6)</sup>.

El tumor extracolónico más frecuente en el síndrome de Lynch es el **cáncer de endometrio** siendo un 5% de los cánceres endometriales atribuibles al síndrome.<sup>(13)</sup> El riesgo de por vida de cáncer endometrial en la población general es del 4%<sup>(6,14)</sup>, en cambio este se encuentra entre el 40 y el 60% en las mujeres con síndrome de Lynch, aunque el riesgo varía según el genotipo (tabla 1)<sup>(13,14)</sup> y se localizan con mayor frecuencia en el segmento uterino inferior que en la población general<sup>(7,13)</sup>. El 26% de las mujeres que sobreviven a un CCR debido al síndrome de Lynch desarrollará cáncer de endometrio a los 10 años tras el diagnóstico de CCR<sup>(7)</sup>.

También hay mayor riesgo de cáncer de ovario (1,4% de riesgo acumulado en la población general frente al 10-12% en las pacientes con síndrome de Lynch)<sup>(14)</sup>, de estómago, intestino delgado, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter y neoplasias sebáceas. Existen otros tumores que son más frecuentes en el síndrome de Lynch que en la población general, pero son poco comunes y con un riesgo absoluto bajo, como son los tumores de páncreas, sistema hepatobiliar y gliomas

cerebrales<sup>(4,7,10,11)</sup>. El cáncer de próstata se ha asociado recientemente con el síndrome de Lynch, pero se necesitan más estudios al respecto<sup>(7,11,15)</sup>.

	MLH1		MHS2		MSH6		PMS2	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
<b>Total</b>	44-79%		38-78%		25-47%		16-48%	
<b>CCR</b>	58-65%	50-53%	54-63%	39-68%	36-69%	18-30%	20%	15%
<b>Endometrio</b>	-	57-66%	-	21%	-	17-44%	-	15%
<b>Ovario</b>	-	20%	-	24%	-	1%		
<b>Tracto urológico alto</b>	2,1%	0,4%	20%	9%	0,7%			
<b>Estómago</b>	6%		2%		0,6%	4%		
<b>Intestino delgado</b>	3%	6%	3%	6%				
<b>Hepatobiliar /páncreas</b>	4%							
<b>Gliomas cerebrales</b>	1,7%		2,5%					
<b>Glándulas sebáceas</b>	42% de las familias poseen al menos un miembro		44% de las familias poseen al menos un miembro		Ninguna familia afectada			

Tabla 1. Incidencia de los distintos cánceres en función del genotipo<sup>(4)</sup>.

Los pacientes con síndrome de Lynch también un mayor riesgo de presentar varios cánceres **sincrónicos**. Un estudio de 1942 pacientes portadores de una mutación de los genes reparadores de ADN sin cáncer previo observó que, de los 314 pacientes que habían desarrollado cáncer, 21 de ellos tenían dos cánceres sincrónicos. Este estudio también mostró que la supervivencia global de los pacientes con cáncer fue excelente (tabla 2), incluso en los cánceres de ovario, aunque el número de casos era pequeño<sup>(12)</sup>. Los pacientes con síndrome de Lynch también tienen un riesgo elevado de desarrollar un **segundo cáncer primario**<sup>(16)</sup>.

	Número de casos	Supervivencia a los 5 años (IC 95%)	Supervivencia a los 10 años (IC 95%)
<b>Todos</b>	301	90% (86 a 93)	87% (83 a 91)
<b>C. colorrectal</b>	140	94% (90 a 98)	91% (84 a 95)
<b>C. endometrial</b>	71	98% (88 a 99.8)	98% (88 a 99.8)
<b>C. de ovario</b>	19	88% (60 a 97)	89% (60 a 97)
<b>C. gastrointestinal alto</b>	24	58% (36 a 75)	53% (31 a 71)
<b>C. tracto urinario</b>	17	82% (51 a 93)	73% (42 a 89)

C: cáncer, IC: intervalo de confianza

Tabla 2. Supervivencia a los 5 y 10 años tras el primer cáncer diagnosticado en pacientes con síndrome de Lynch sin cáncer previo<sup>(12)</sup>.

Un estudio de 3422 individuos con CCR de 161 familias con criterios de Ámsterdam entre 1997 y 2001 mostró que en el 40% de estos individuos no se halló ninguna mutación de los genes reparadores del ADN, situación que se denominó "**síndrome X**". Estas personas tienen mayor riesgo de CCR que la población general, pero no en la magnitud del síndrome de Lynch, la edad de aparición del CCR es más tardía que en el Lynch y no tienen un aumento de la incidencia de tumores extracolónicos<sup>(3,7,9,10)</sup>.

### Diagnóstico de síndrome de Lynch

En 1999 se crearon los **criterios de Ámsterdam II** con fines de investigación para identificar a los individuos propensos a ser portadores de síndrome de Lynch (la

anterior versión de 1989 solo tenía en cuenta el CCR), cuya sensibilidad es del 22% y especificidad del 98%. Si se usan con otros fines para los que fueron desarrollados su sensibilidad disminuye<sup>(4,7,8)</sup>.

- Tres o más familiares afectados por un cáncer asociado al síndrome de Lynch verificados histológicamente (CCR, endometrio, intestino delgado, células de transición del uréter o pelvis renal) y uno de ellos es un familiar de primer grado de los otros dos, habiendo descartado la poliposis adenomatosa familiar.
- Dos o más generaciones afectadas por cánceres asociados al síndrome de Lynch.
- Al menos uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años<sup>(4,8,10)</sup>.

Los **criterios revisados de Bethesda** fueron creados en 1997 y revisados en 2004. Sirven para identificar a los individuos con CCR que deben ser sometidos a pruebas de IMS en el tumor. Su sensibilidad es del 82% y su especificidad del 77%.

- CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Presencia de CCR sincrónico o metacrónico o de CCR más otro de los tumores asociados al síndrome de Lynch, independientemente de la edad.
- CCR con IMS-alta en la histología antes de los 60 años de edad.
- CCR diagnosticado en un paciente con al menos un familiar de primer grado con un cáncer de los asociados al síndrome de Lynch, habiendo sido diagnosticado uno de esos cánceres antes de los 50 años.
- CCR diagnosticado en un paciente con dos o más familiares de primer o segundo grado diagnosticados de un cáncer asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad<sup>(4,8,10)</sup>.

Muchas familias con síndrome de Lynch no cumplen los criterios de Ámsterdam y las directrices de Bethesda no detectan todos los CCR con IMS<sup>(6)</sup>. Por ello se han desarrollado diversos **modelos de predicción**, disponibles on-line, para valorar la probabilidad de padecer una mutación de los genes reparadores de ADN, como el modelo "MMRpredict", el modelo "MMRpro" o el modelo "PREMM1,2,6"<sup>(4,17)</sup>.

Algunos autores defienden que la **evaluación genética** del síndrome de Lynch solo se realice en aquellos pacientes afectados de un **CCR con mayor riesgo** como son: los que cumplan todos los criterios de Ámsterdam II, al menos uno de los criterios revisados de Bethesda, que tengan una probabilidad >5% de mutación de genes reparadores de ADN según los modelos de predicción, tengan familiares de primer grado con una mutación genética conocida de los genes reparadores de ADN o del gen EPCAM o las mujeres diagnosticadas de cáncer de endometrio antes de los 50 años<sup>(4,10)</sup>. En cambio otras guías, como la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), recomienda evaluar todos los casos CCR en menores de 70 años, pues se ha demostrado que hasta un 28% de los pacientes con síndrome de Lynch no fueron diagnosticados mediante los criterios revisados de Bethesda en comparación con el **cribado universal**<sup>(6,10,11,17)</sup> y que además éste es coste-efectivo debido a la prevención posterior de cáncer de colon y de endometrio<sup>(6,7)</sup>. Al no incluir en el cribado a los mayores de 70 años se dejan de diagnosticar el 13,6% de casos de síndrome de Lynch, pero se excluye del análisis al 50% de los CCR<sup>(6)</sup>.

Debido a que la detección de mutaciones en la línea germinal es muy cara, la evaluación del síndrome de Lynch comienza con un estudio del tumor que incluye:

- Evaluación la **IMS** mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), considerándose alta un cuando >30% de los marcadores son inestables. Tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90%.
- Tinción **inmunohistoquímica (IHQ)** que detecta la ausencia de expresión de las proteínas debido una mutación en los genes reparadores de ADN (figura 2). Tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 89%. Sirve para dirigir las pruebas de la línea germinal de detección del gen mutado<sup>(4,8,10)</sup>.

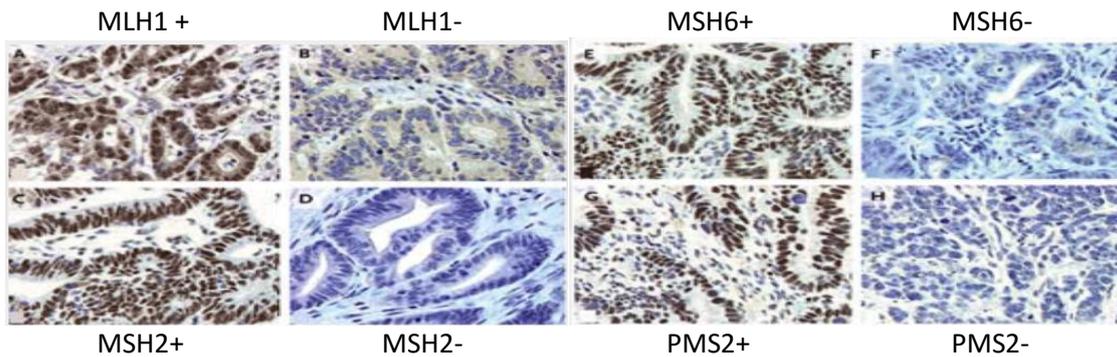


Figura 2. Inmunohistoquímica de los genes reparadores de ADN<sup>(18)</sup>.

La ausencia de IMS y la expresión intacta de las cuatro proteínas descarta el síndrome de Lynch. En cambio, si las pruebas están alteradas se debe realizar la **detección de mutaciones en la línea germinal** siguiendo la figura 3. El diagnóstico de síndrome de Lynch se establece al encontrar una mutación en la línea germinal de los genes reparadores de ADN o del gen EPCAM. En cambio, hay un 25% de pacientes en los que se encuentra una IMS alta y ausencia de alguna de las proteínas en la IHQ y no se detecta ninguna mutación germinal o se detecta una “variante de significado desconocido”. A estos pacientes y a sus familiares se les debe manejar como si tuvieran síndrome de Lynch, sin realizar pruebas genéticas en los congéneres<sup>(4,9,10)</sup>.

Es frecuente que la falta de expresión de MLH1 se asocie a pérdida secundaria de PMS y que la falta de expresión de MSH2 se asocie a pérdida secundaria de MSH6. Por ello, si en la inmunohistoquímica vemos estas alteraciones el gen que se debe analizar es el MLH1 en el primer caso y MSH2 en el segundo, recordando que la ausencia de MSH2 también se puede deber a mutaciones del gen EPCAM<sup>(4,10)</sup>.

Se estima que aproximadamente hasta un 75% de los casos en los que hay **ausencia de expresión de MLH1** en la inmunohistoquímica se deben a mutaciones en el gen BRAF o a hipermetilación del promotor MLH1, alteraciones que son somáticas y que descartan el síndrome de Lynch. Aunque también existen casos raros de síndrome de Lynch con metilación del promotor MLH1, pero en estos casos la metilación se encuentra tanto en el tumor como en el tejido normal<sup>(10,17)</sup>. Por ello hay discrepancias entre los diferentes autores en cuanto a la vía a seguir cuando no se haya la proteína MLH1 en la inmunohistoquímica: si primero estudiar el gen MLH1 en la línea germinal o estudiar la mutación del gen BRAF e hipermetilación del promotor MLH1. Independientemente de la prueba que se elija en primer lugar, si ésta da negativa se debe proceder a realizar la otra<sup>(4,10)</sup>.

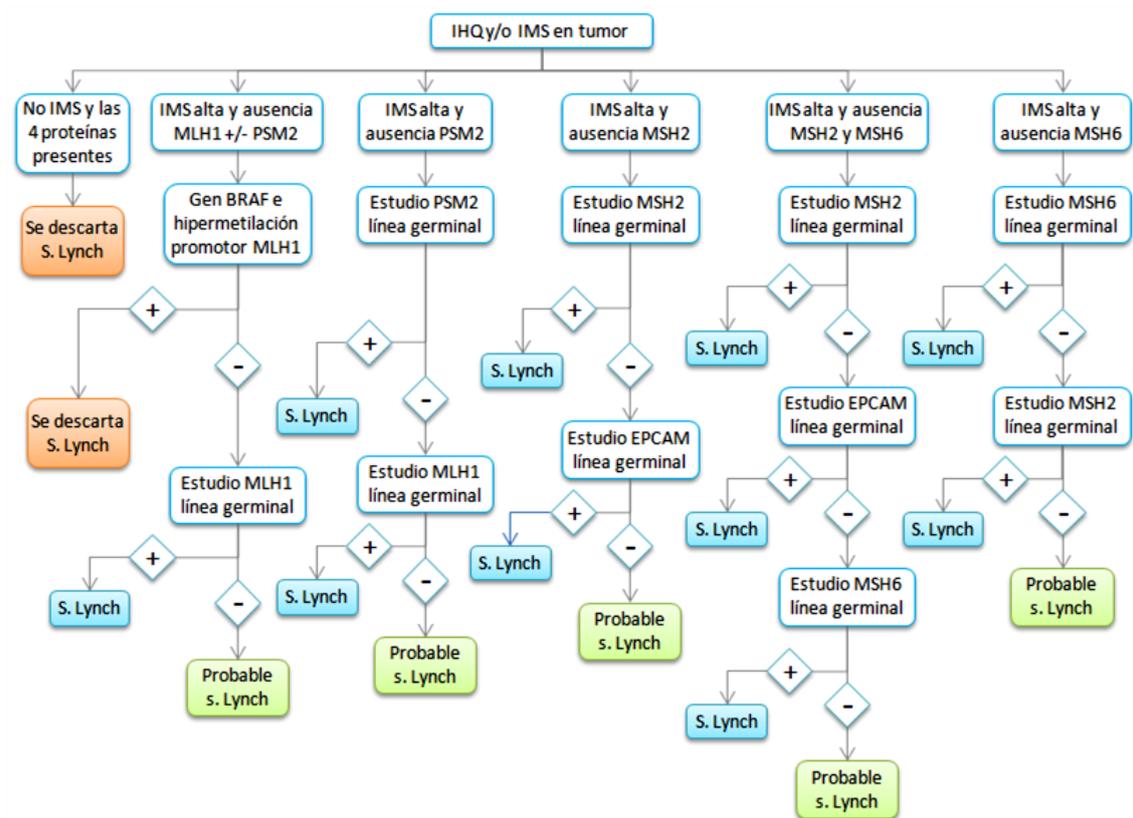


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de síndrome de Lynch en un individuo con CCR<sup>(4,10,17)</sup>.

En los **familiares** del individuo en que se ha identificado una de estas mutaciones, se deben realizar una detección específica de esa mutación en la línea germinal. Tanto si la prueba es positiva como si el individuo no se la realiza se debe realizar cribado de los cánceres asociados al síndrome de Lynch<sup>(4,10)</sup>.

Si un individuo **sin antecedentes personales de CCR** u otro cáncer asociado al síndrome de Lynch, tiene **antecedentes familiares** sugerentes del síndrome sin haber sido estudiada su familia, lo primero que se debe ofrecer a ese individuo es un modelo de predicción, anteriormente mencionados. Si la probabilidad es >5% se debe realizar las pruebas en el tumor del familiar si está disponible. En caso de no estarlo, se debe ofrecer el estudio de mutaciones de la línea germinal. Si el riesgo de padecer síndrome de Lynch es alto (por ejemplo, cumple todos los criterios de Ámsterdam) se puede no realizar los modelos de predicción y hacer directamente las pruebas<sup>(10,17)</sup>.

Algunos autores recomiendan realizar las pruebas de IMS e IHQ en todos los **cánceres endometriales** diagnosticados antes de los 60 años<sup>(19)</sup>, en cambio, otros autores han señalado la importancia de realizar el cribado universal a mayores de esa edad<sup>(11,20)</sup>. Se ha comprobado que la IMS se encuentra en el 20% de todos los cánceres endometriales, la mayoría debido a una inactivación de MLH1 no asociado al síndrome de Lynch, que la sensibilidad de la IMS y de la IHQ es menor que en el CCR y que el análisis BRAF no tiene ningún papel en la evaluación de estos cánceres<sup>(6,8)</sup>.

Existen **paneles de múltiples genes** en el mercado en el que numerosos genes de susceptibilidad de cáncer se analizan en paralelo. Un estudio en el que realizaron

estos paneles a pacientes con sospecha de síndrome de Lynch demostró que el 5,6% poseían una mutación de un síndrome de cáncer hereditario distinto al síndrome de Lynch, como el gen BRCA1/2 o el gen APC<sup>(21)</sup>. Se recomienda que todos los departamentos de patología almacenen de forma indefinida las muestras tumorales<sup>(6)</sup>.

### *Cribado de cánceres asociados al síndrome de Lynch*

Se recomienda realizar cribado de los cánceres asociados al síndrome de Lynch en los siguientes casos:

- Pacientes con mutación demostrada en la línea germinal en los genes reparadores de tumores o gen EPCAM.
- Individuos con alto riesgo de síndrome de Lynch y resultado en la prueba genética de “mutación no detectada” o “variante de significado incierto” y sus familiares (sin realizar en ellos las pruebas genéticas).
- Familiares que, estando indicado, no se hayan hecho las pruebas genéticas<sup>(22)</sup>.

Cribado de **CCR**: se recomienda la realización de una colonoscopia cada uno o dos años empezando a los 20-25 años o 2-5 años antes de la edad más temprana a la que se diagnosticó CCR en la familia, lo que primero ocurra<sup>(8,10,17,22)</sup>. Las familias con mutaciones MSH6 y PMS2 tienen menos riesgo de CCR y su diagnóstico se produce en edades más tardías, por lo que el inicio del cribado se puede retrasar hasta los 25-30 años o hasta 2-5 años antes del primer CRC en la familiar, repitiéndola cada uno o dos años<sup>(7,10,11,22)</sup>. El cribado de CCR en estos pacientes ha demostrado detectar CR en un estadio más precoz<sup>(8)</sup>, una disminución de la mortalidad y una ganancia de unos 14 años de vida ajustados por calidad<sup>(6)</sup>.

La vigilancia del resto de cánceres también se recomienda, pero la eficacia de los protocolos no ha sido demostrada, debiéndose optimizar la detección precoz de los siguientes cánceres<sup>(6,9,11)</sup>.

Cribado de **cáncer endometrial y ovárico**: las mujeres con síndrome de Lynch deben realizarse cada año un examen pélvico, biopsia endometrial y ecografía transvaginal de ovario desde los 30-35 años o 3-5 años antes de la edad más temprana a la que se diagnosticó uno de estos dos cánceres en la familia. También se recomienda la histerectomía total y salpingooforectomía bilateral profilácticas si los deseos gestacionales están cumplidos o se tiene alrededor de 40 años<sup>(8,10,11,22,23)</sup>. De no someterse a cirugía profiláctica deben continuar con el cribado<sup>(22)</sup>. Además las mujeres con síndrome de Lynch deben ser instruidas para que ante un sangrado uterino anormal y dolor acudan a su médico<sup>(7)</sup>. Se debe tener en cuenta que las mutaciones del gen EPCAM poseen un menor riesgo de desarrollar estos cánceres<sup>(22)</sup>. La ecografía aislada cada 1-2 años no detecta lesiones premalignas o cáncer de endometrio y la ecografía transvaginal y Ca-125 han fracasado en la detección precoz de cánceres de ovario<sup>(8,11)</sup>. Algunos autores han propuesto un cribado combinado de colonoscopia y biopsia endometrial bajo el mismo acto de sedación cada 1-2 años<sup>(16)</sup>.

Cribado de **cáncer gástrico**: algunos grupos sugieren la esofagogastroduodenoscopia con biopsia gástrica y erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) si se encuentra, comenzando a los 30-35 años. Se recomienda vigilancia posterior cada 2-3 años en

grupos con factores de riesgo<sup>(6,10)</sup>. En cambio, en Europa no se recomienda el cribado endoscópico, aunque si la detección de *H. pylori* y su erradicación<sup>(11,22)</sup>.

Cribado de **cáncer de intestino delgado**: no se recomienda de rutina, aunque en las colonoscopias se debe revisar el íleon terminal y en caso de realizarse una gastroscopia también se debe revisar el duodeno distal, ya que la mayor parte de estos cánceres se localizan en el duodeno e íleon<sup>(10,11,22)</sup>.

Cribado de **cáncer de tracto urinario**: se aconseja un análisis de orina anual desde los 30-35 años<sup>(10)</sup> y según algunas guías también un examen citológico anual, aunque la sensibilidad de esta última es del 26% y su especificidad del 96%<sup>(6,11,22)</sup>. Se debe tener en cuenta que el riesgo de este tipo de tumores se asocia sobre todo a mutación del gen MSH2 y parece que una proporción alta de los pacientes con cáncer ureteral desarrollan cáncer contralateral metacrónico, aunque no está demostrado<sup>(24)</sup>.

Otras recomendaciones son: exámenes anuales para detectar tumores sebáceos y queratoacantomas cutáneos, ecoendoscopia o resonancia magnética cada 6-12 meses si un familiar de primer grado ha sido diagnosticado de cáncer de páncreas y una atención especial al examen neurológico<sup>(22)</sup>.

### *Profilaxis en el síndrome de Lynch*

Los ensayos con **aspirina** han resultado ser prometedores. El uso de aspirina durante 4 años se asoció a una reducción del riesgo de CCR y cánceres endometriales a los 10 años del inicio de la administración, pero no a los 4 años. Pero se necesitan todavía aclarar más datos al respecto, como la dosis óptima<sup>(6,7,11,25,26)</sup>.

Los **anticonceptivos orales** han demostrado reducir el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario en las mujeres de la población general<sup>(7)</sup>. También se ha observado una reducción del riesgo de cáncer de endometrio entre las mujeres con síndrome de Lynch<sup>(13)</sup>.

### *Tratamiento del CCR asociado a síndrome de Lynch*

En aquellos pacientes con síndrome de Lynch en los que se haya detectado un CCR en una colonoscopia de cribado debe ser sometido a una **colectomía total con anastomosis ileorrectal** y posterior seguimiento endoscópico anual de recto<sup>(8,10,22)</sup>. Algunos pacientes no son candidatos a una colectomía total y se les realiza una colectomía segmentaria más colonoscopia anual, con un mayor riesgo de desarrollar adenomas o CCR posteriormente que si se hubiese realizado colectomía total y anastomosis ileorrectal o subtotal con anastomosis ileosigmoidea. El riesgo de CCR a los 10 años es del 15,7% en la colectomía segmentaria frente al 3,4% tras colectomía subtotal. Hasta un 20% de los CCR ocurren en el recto, siendo necesario considerar la quimio-radioterapia neoadyuvante y proctocolectomía total con reservorio íleo-anal.<sup>(10)</sup> Se debe ofertar también la realización de histerectomía y salpingooforectomía bilateral profilácticas en el momento de la colectomía<sup>(11,22)</sup>.

La **quimioterapia** con 5-fluorouracilo, agente en el que se basa el tratamiento quimioterápico del CCR, no demostrado ser eficaz en los pacientes con CCR con IMS

en estadio II y III<sup>(3,6,8)</sup>. Los **inhibidores de la ciclooxigenasa-2** pueden ser eficaces en el tratamiento de cánceres asociados al síndrome de Lynch, pues esta enzima se sobreexpresa en una variedad de tumores malignos. El avance en el conocimiento sobre la genética del cáncer ha contribuido al desarrollo y uso de **terapias dirigidas** a la enfermedad, de manera que, aunque todavía no hay ninguna contra el sistema de reparación del ADN, está surgiendo una nueva esperanza para los pacientes que padecen un síndrome de cáncer hereditario<sup>(25)</sup>. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el receptor de muerte programada 1, implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T. Se encuentra comercializado para el tratamiento del melanoma metastásico<sup>(27)</sup>. Un estudio fase II ha demostrado mejores respuestas de pembrolizumab en pacientes con CCR con el sistema de reparación de ADN dañado que en CCR con el sistema competente<sup>(28)</sup>.

### *Situación en Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa*

A principios de los 2000, el servicio de digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU) de Zaragoza constituyó el programa de alto riesgo de cáncer de colon. Este trabajo se trata de un estudio descriptivo sobre el seguimiento clínico de las primeras familias con síndrome de Lynch que se incluyeron en el programa.

En enero de 2016 se elaboró una guía interna (disponible en la intranet del hospital) con el fin de homogeneizar las actuaciones y decisiones de los profesionales sanitarios en relación con el cáncer familiar y hereditario. A parte de lo reflejado en la figura 4, también serán candidatos al cribado molecular los casos de cáncer de endometrio diagnosticado antes de 60 años. En caso de que no sea posible el cribado molecular, se llevará a cabo el estudio genético si cumplen los criterios de Bethesda y PREMM >5% o si cumplen los criterios de Ámsterdam II<sup>(29)</sup>.

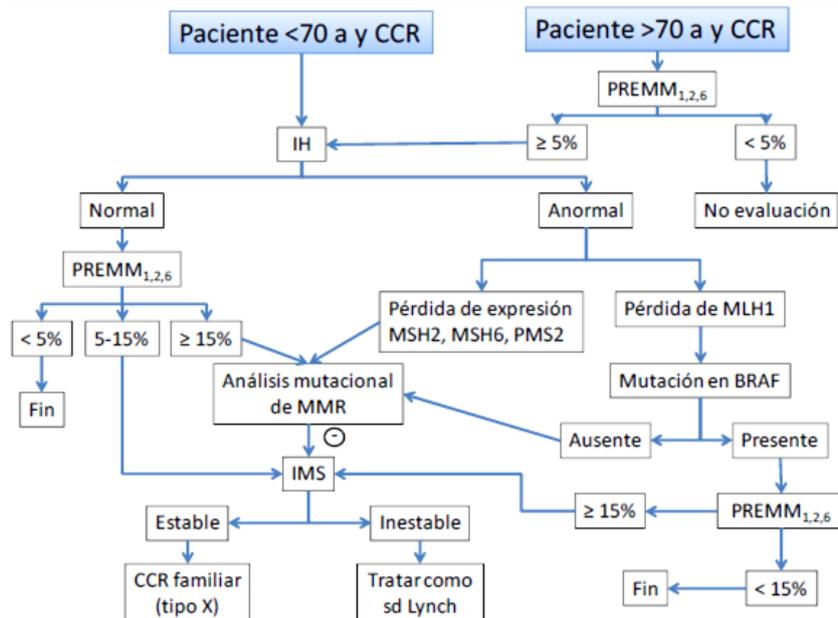


Figura 4. Algoritmo de estudio de pacientes con posible síndrome de Lynch en el HCU<sup>(29)</sup>.

## OBJETIVOS DEL TRABAJO

El **objetivo principal** del trabajo es describir las características genéticas, clínicas, de cribado de los cánceres más frecuentes (CCR, cáncer de endometrio, de ovario y gástrico) y de seguimiento de los primeros pacientes incluidos en el programa de alto riesgo de cáncer de colon con síndrome de Lynch.

Los **objetivos secundarios** del trabajo son comprobar si existen diferencias en cuanto a la realización de colonoscopias de cribado dentro de las directrices marcadas por las guías clínicas en función de si la mutación es conocida o no y si la realización de éstas es diferente en función del sexo del paciente.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## *Diseño del estudio*

Estudio tipo descriptivo retrospectivo acerca de los primeros individuos incluidos en el programa de alto riesgo de cáncer de colon del HCU cuando este programa fue creado, a principios de la década del 2000 y los datos han sido recogidos durante el mes de abril de 2016.

## *Criterios de inclusión y exclusión*

Los criterios de inclusión de los individuos fueron los siguientes:

- a) Que pertenezcan a las **familias** cuyas **historias** y árboles genealógicos se encuentran archivadas **en papel en la consulta**, ya que estas son las primeras familias incorporadas al programa.
- b) Que pertenezcan a familias con **mutación genética conocida** de los genes reparadores de ADN en la familia o que cumplieran criterios de **Ámsterdam II** en caso de que ningún individuo se hubiese realizado el test genético o que en un individuo el resultado haya sido negativo sin llegarse a conocer una mutación en la familia (en tal caso no se puede excluir el síndrome de Lynch en la familia, ya que puede tratarse de una mutación no conocida actualmente o que esa persona no haya heredado la mutación).
- c) En caso de ser una **familia sin mutación conocida**, se debe **incluir a todos** los miembros vivos en el momento de la realización del árbol genealógico (primera consulta).
- d) En caso de ser una **familia con mutación conocida**, se debe identificar en el árbol quiénes son portadores de la mutación, quiénes no lo son y a quiénes no se ha realizado el test, incluyéndose en el trabajo a aquellos con mutación detectada o sin test genético realizado.
- e) **Edad igual o superior a 20 años** en el momento de la recogida de datos, pues antes de esa edad no está recomendada ninguna medida.
- f) Comprobación mediante el árbol genealógico (ejemplo de una familia en el anexo I) de que se trata de una persona en riesgo de síndrome de Lynch teniendo en cuenta el patrón de herencia autosómico dominante.

Como criterios de exclusión fueron definidos los siguientes:

- Pertenecer a una familia sin criterios de Ámsterdam ni mutación genética conocida de los genes reparadores del ADN.
- Edad inferior a 20 años.
- En caso de pertenecer a una familia con mutación detectada se debe excluir a aquellos individuos en que la prueba genética haya resultado negativa.
- Descendientes de un individuo con test genético negativo perteneciente a una familia con mutación conocida.
- Individuos que, aún apareciendo en el árbol genealógico, no hubiese información suficiente sobre ellos que permitiera identificarlos en la base de datos del hospital (por ejemplo si solo se disponía del nombre sin apellidos).
- Individuos de lo que aun habiendo suficientes datos para identificarlos, no aparecían en la base de datos del hospital.

## Variables

Las variables elegidas para el estudio se pueden dividir en cinco grupos con el fin de facilitar su comprensión. En el anexo II se describen las características de cada variable.

### 1) Datos personales:

- Si se trata de un caso índice o un familiar.
- Motivo de inclusión de la familia: criterios de Ámsterdam o mutación genética.
- Situación administrativa: con el fin de identificar a los individuos de alto riesgo de los que no se disponía de información suficiente para encontrarlos en la base de datos o si, habiendo información suficiente para identificarlos, no aparecían en la base de datos.
- Sexo.
- Edad.
- Si se ha realizado el test y resultado en su caso.

### 2) En cuanto a la colonoscopia y CCR las variables recogidas fueron:

- Si habían sido diagnosticados de CCR antes de la primera consulta.
- Si se realiza colonoscopias de cribado o no.
- Frecuencia de ellas: individuos que nunca se ha hecho una colonoscopia (*nunca*), individuos que siguen un cribado discontinuado pues se han hecho una o dos colonoscopias sin ningún patrón de seguimiento (*discontinuado*), individuos con cribado inadecuado pues se hacen colonoscopias de cribado pero hay más de 24 meses entre ellas (*inadecuado*) o individuos que siguen un cribado adecuado pues el tiempo máximo entre las colonoscopias ha sido siempre igual o inferior a 24 meses (*adecuado*).
- Si se ha detectado CCR desde la primera consulta hasta la actualidad (ya sea mediante cribado o no).
- En caso de que se haya detectado un CCR (tanto previo a la primera visita como posterior a ella):
  - La edad a la que fue detectado.
  - Tipo de cirugía llevada a cabo.
  - Si al diagnóstico de CCR, se halló más de un foco (CCR sincrónico)
  - Frecuencia de las colonoscopias tras la cirugía: individuos que nunca se ha hecho una colonoscopia (*nunca*), individuos que siguen un cribado discontinuado pues se han hecho una o dos colonoscopias sin ningún patrón de seguimiento (*discontinuado*), individuos con cribado inadecuado pues se hace colonoscopias de cribado pero hay más de 12 meses entre ellas (*inadecuado*) o individuos que siguen un cribado adecuado pues el tiempo máximo entre las colonoscopias ha sido siempre igual o inferior a 12 meses (*adecuado*).
  - Si le han detectado un nuevo CCR años después (metacrónico).

3) Se investigó si los individuos se han realizado gastroscopia en alguna ocasión y si alguna vez se les había llevado a cabo una prueba de detección de *H. pylori* y, en tal caso, su resultado, considerando como métodos diagnósticos pruebas no invasivas (test del aliento) e invasivas (test de la ureasa rápida, estudio anatómo-patológico de biopsia gástrica).

- 4) En caso de ser mujer se completaron los siguientes datos:
- Si fue detectado cáncer de endometrio o de ovario previo a la primera visita. De ser así se recogió la edad de diagnóstico.
  - En caso de no haber padecido cáncer de endometrio ni de ovario se recogió si lleva a cabo el cribado ginecológico, se ha realizado cirugía profiláctica o ninguna de las dos.
    - En caso de elegir cribado: si este fue adecuado (frecuencia igual o inferior a 12 meses), inadecuado (se han realizado biopsias pero siempre con intervalo mayor a 12 meses) o discontinuado (se han realizado solo una biopsia). Para el estudio del cribado ginecológico se tuvo en cuenta la realización de biopsias endometriales. Se recogió si a alguna paciente se le detectó cáncer mediante el cribado y a qué edad.
    - En caso de cirugía profiláctica a qué edad y si se ha hallado algún cáncer en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.
    - Entre las pacientes con ninguna medida tomada, se recogió si había sido diagnosticadas desde la primera consulta hasta la actualidad de cáncer endometrial u ovárico y tal caso a qué edad.

5) Se investigó si a los pacientes incluidos les fueron detectados otros cánceres asociados al síndrome de Lynch (estómago, intestino delgado, hepatobiliar, carcinoma de urotelio, glioma cerebral, neoplasias sebáceas o cáncer de páncreas). En caso de fallecimiento, se recogió la edad a la que se produjo, la causa y si ésta estaba relacionada con el síndrome de Lynch.

### *Desarrollo del estudio*

De entre las primeras familias incluidas en el programa de alto riesgo de cáncer de colon hereditario, se recogieron datos tanto de las familias con confirmación genética del síndrome como de las familias sin mutación genética conocida que cumplían los criterios de Ámsterdam II, para lo cual se estudió el árbol genealógico. Se analizó la información contenida en las carpetas correspondientes a cada familia archivadas en la consulta, identificando a los individuos en riesgo. Posteriormente se investigaron las variables del trabajo en la historia clínica electrónica de cada individuo y se examinaron las historias en papel de aquellos en los que no se encontraron todos los datos requeridos en la historia electrónica. También se revisó el registro de test genéticos de cáncer de colon hereditario realizados en el hospital y la base de datos de digestivo.net (<https://softwarecorp.es/digestiv/index.php>). Toda la información fue recogida en el programa Microsoft Excel.

### *Análisis estadístico*

Las variables se analizaron con los programas estadísticos Microsoft Excel y SPSS.22. Las comparaciones se hicieron usando la prueba exacta de Fisher, con dos colas y se consideraron valores de p inferiores a 0,05 como significativamente estadísticos.

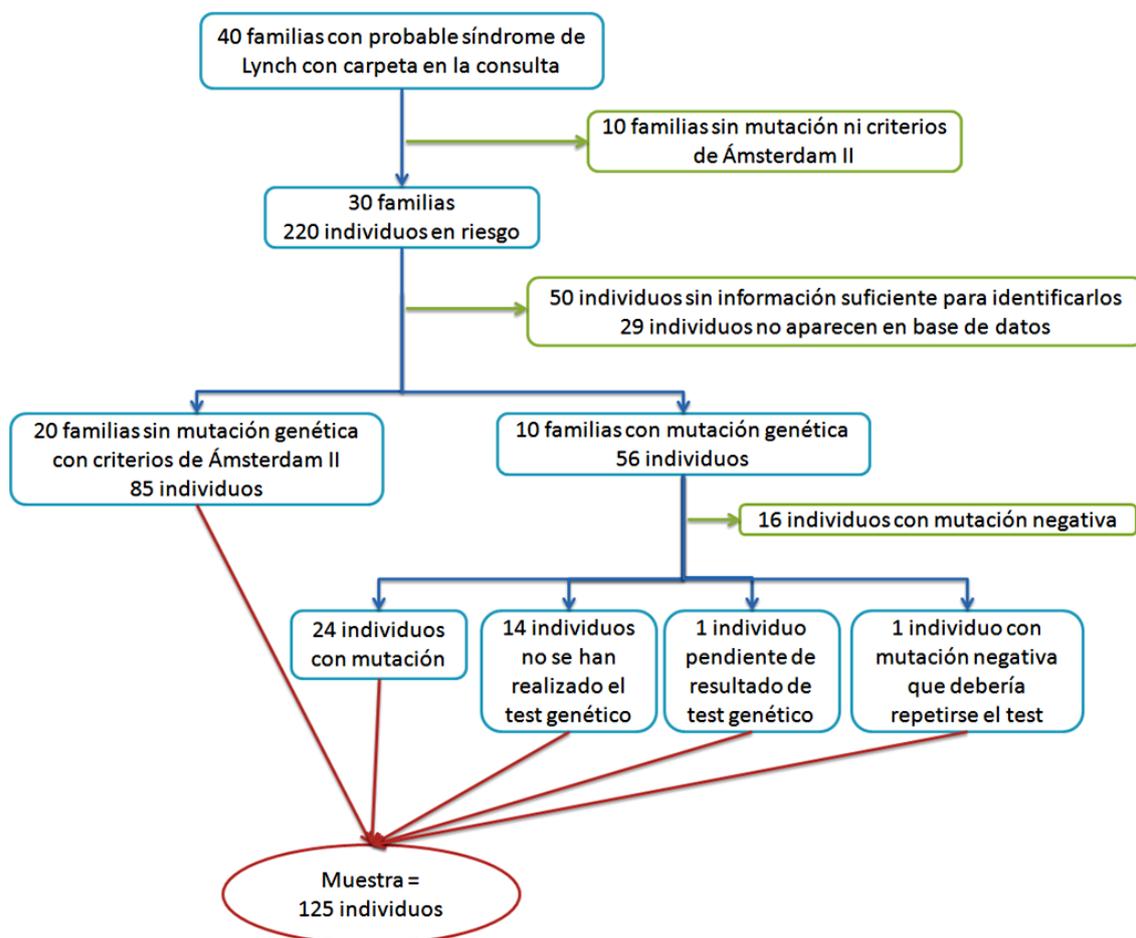
### *Consideraciones éticas*

No se han divulgado datos personales de ningún tipo sobre los pacientes incluidos en el estudio.

## RESULTADOS

### *Descripción de las familias e individuos del estudio.*

En la consulta de alto riesgo de cáncer de colon hereditario del HCU se encuentran archivadas las carpetas con información clínica y árbol genealógico correspondientes a 40 familias con probable síndrome de Lynch. Tras analizar el árbol genealógico de las 40 familias, se observó que 11 de ellas no cumplían criterios de Ámsterdam II en el momento de realización del árbol ni tenían mutación genética conocida actualmente. Se han revisado a los familiares vivos de esas 11 familias de los que había suficiente información para encontrarlos en la base de datos con el fin de actualizar acontecimientos ocurridos relacionados con el síndrome de Lynch. Solo se ha podido constatar que una familia, que anteriormente no cumplía los criterios de Ámsterdam II, en la actualidad sí que los cumple. El proceso de selección de las familias e individuos incluidos en el estudio se encuentra reflejado en la figura 5, resultado una muestra de 125 pacientes.



Verde: excluidos. Rojo: muestra del estudio.

Figura 5. Proceso de selección de las familias e individuos incluidos en el estudio.

Del total de las 30 familias incluidas, se encontró una mutación propia del síndrome de Lynch en 10 (33,3%) de ellas y las 20 (66,7%) familias restantes cumplen criterios de Ámsterdam. De estas 20 familias, hubo cinco individuos pertenecientes cada uno a

cinco familias distintas que se realizaron el test genético y obtuvieron un resultado negativo, pero aun la historia familiar era de alto riesgo de síndrome de Lynch.

En cuanto a las 10 familias con mutación encontrada, esta fue del gen MLH1 en 6 familias (60,0%), del gen MSH2 en 3 (30,0%) familias y del gen MSH6 en una familia (10,0%). De los 56 individuos pertenecientes a estas familias, 16 (28,6%) de ellos no heredaron la mutación, en 24 (42,9%) individuos se encontró la mutación (MLH1 en 14 de ellos, de MSH2 en 7 y de MSH6 en 3 de ellos) y 14 individuos (25,0%) no se han realizado el test genético. Hubo un individuo (1,8%) en que el resultado se encontraba pendiente en el momento de la recogida de los datos, por lo que a efectos del trabajo se contabilizará como no realizado. Además, hubo una mujer (1,8%) en que se identificó ausencia de expresión de MSH2 y MSH6 en la inmunohistoquímica sobre el tumor que desarrolló, pero que al realizarle el test genético este resultó negativo. Más recientemente se ha realizado el test genético a una hermana suya identificando una mutación en el gen MSH2, por lo que probablemente la primera tenga también la mutación encontrada en la hermana, pero debido a que el test se realizó hace más de 10 años no se conocería la mutación en aquel entonces, estando indicada una nueva realización del test genético en ella actualmente.

También hay que destacar que en una familia en la que se identificó hace años una mutación del gen MSH2 se catalogó de significado incierto, pero actualmente se reconoce esta mutación como patológica.

### *Colonoscopias de cribado y diagnóstico de CCR.*

Existe un total de 125 individuos con alto riesgo de desarrollar cánceres asociados al síndrome de Lynch. De ellos, 105 personas no habían sufrido CCR en la primera visita a la consulta y 20 habían padecido CCR previo a la primera visita a la consulta de alto riesgo de cáncer de colon hereditario del hospital.

**Pacientes sin CCR en el momento de la primera consulta.** La figura 6 representa la frecuencia de colonoscopias de los 105 individuos sin CCR en el momento de la primera visita. Se observa como solo el 21,9% de los pacientes llevan a cabo las colonoscopias con la frecuencia recomendada por las guías.

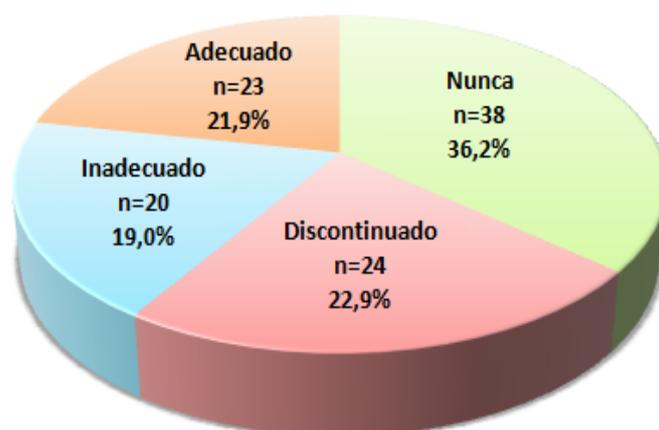


Figura 6. Frecuencia de colonoscopias en individuos sin CCR previo en la primera consulta.

La tabla 3 recoge el tipo de frecuencia de las colonoscopias de cribado en función de si los individuos pertenecen a una familia con criterios de Ámsterdam pero sin mutación identificada en la familia o pertenecen a una familia con mutación conocida. Se observa que, de un total de 32 personas pertenecientes a familias con mutación conocida, se llevan a cabo de forma adecuada las colonoscopias de cribado 18 individuos (el 56,3% de ellos), en cambio solo el 6,8% (5 individuos de 73) de los individuos pertenecientes a familias con mutación no conocida se realizan las colonoscopias de forma adecuada. Esta diferencia observada es estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

	Mutación conocida en la familia	Familia con criterios Ámsterdam II	TOTAL
<b>Adecuado</b>	18 (56,3%)	5 (6,8%)	23
<b>Inadecuado</b>	1 (3,1%)	19 (26,0%)	20
<b>Discontinuado</b>	8 (25,0%)	16 (21,9%)	24
<b>Nunca</b>	5 (15,6%)	33 (45,2%)	38
<b>TOTAL</b>	32 (100,0%)	73 (100,0%)	105

Tabla 3. Cribado mediante colonoscopias de los individuos sin CCR en la primera visita según mutación conocida o desconocida en la familia.

Si solo se tiene en cuenta a los pacientes pertenecientes a familias con mutación conocida, se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en función de si son portadores de la mutación o no se han realizado el test genético (tabla 4). Entre aquellos pacientes en los que se ha detectado la mutación, se realizan colonoscopias de cribado de forma adecuada en el 88,9%; en cambio, entre los que no se han realizado el test genético (recordando que en uno de ellos el resultado estaba pendiente) solo el 14,3% se realizan las colonoscopias de forma adecuada.

	Mutación positiva	No realizado test	TOTAL
<b>Adecuado</b>	16 (88,9%)	2 (14,3%)	18
<b>Inadecuado</b>	1 (5,6%)	0 (0,0%)	1
<b>Discontinuado</b>	1 (5,6%)	7 (50,0%)	8
<b>Nunca</b>	0 (0,0%)	5 (35,7%)	5
<b>TOTAL</b>	18 (100,0%)	14 (100,0%)	32

Tabla 4. Cribado mediante colonoscopias de los individuos pertenecientes a familias con mutación conocida y sin CCR en la primera visita.

La tabla 5 muestra la frecuencia de las colonoscopias en función del sexo. El 19,6% de las mujeres llevan a cabo la realización de las colonoscopias de manera adecuada, mientras que en el caso de los hombres se trata del 23,7% de ellos (14 de 60 hombres). No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,643$ ) en la realización de las colonoscopias en función del sexo.

	Mujer	Hombre	TOTAL
<b>Adecuado</b>	9 (19,6%)	14 (23,7%)	23
<b>Inadecuado</b>	10 (21,7%)	10 (16,9%)	20
<b>Discontinuado</b>	10 (21,7%)	14 (23,7%)	24
<b>Nunca</b>	17 (37,0%)	21 (35,6%)	38
<b>TOTAL</b>	46 (100,0%)	59 (100,0%)	105

Tabla 5. Cribado mediante colonoscopias de los individuos sin CCR en la primera visita según sexo.

En cuanto a los CCR detectados desde la primera visita de la familia a la consulta hasta la actualidad, se han detectado 2 casos de CCR nuevos de entre los 105 individuos que no tenían la neoplasia en el momento de la primera visita. Uno de ellos tenía una mutación en el gen MLH1 identificada y seguía un cribado mediante colonoscopias adecuado siendo diagnosticado de CCR a los 22 años y no pudiendo valorar la realización de colonoscopias posteriores pues no han sucedido aún 12 meses desde el diagnóstico y cirugía (figura 7). El otro individuo pertenecía a una familia sin mutación conocida, nunca se había realizado colonoscopias de cribado siendo diagnosticado el cáncer en él a la edad de 80 años y no realizándose colonoscopias posteriores de cribado de cánceres metacrónicos.



Figura 7. Pólipo en una colonoscopia de cribado de un paciente de 21 años con mutación del gen MLH1. El resultado anatonopatológico fue de “adenocarcinoma de colon, originado sobre un adenoma vellososésil, que infiltra hasta la submucosa. Base de implantación afecta. Nivel 4 de la clasificación de Haggit”. El paciente fue sometido a colectomía total.

**Pacientes con CCR anterior a la primera consulta.** De los 20 individuos que habían padecido un CCR antes de la primera visita en la consulta, la edad media del diagnóstico del cáncer fue de 46,4 años, con una desviación estándar de 15,4 años, una mediana de 44,5 años, teniendo más joven 23 años y el mayor 80 años. Las siguientes figuras (8 y 9) muestran el tipo de cirugía llevada a cabo en estos pacientes y el seguimiento posterior con colonoscopias, el cuál debe ser igual o inferior a 12 meses según las guías. En un individuo no fue posible valorar la realización de colonoscopias posteriores pues falleció antes del año del diagnóstico del CCR.

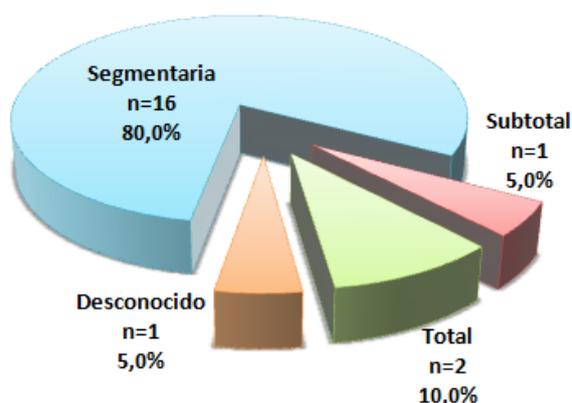


Figura 8. Tipo de cirugía realizada en los pacientes con CCR previo a la primera visita.

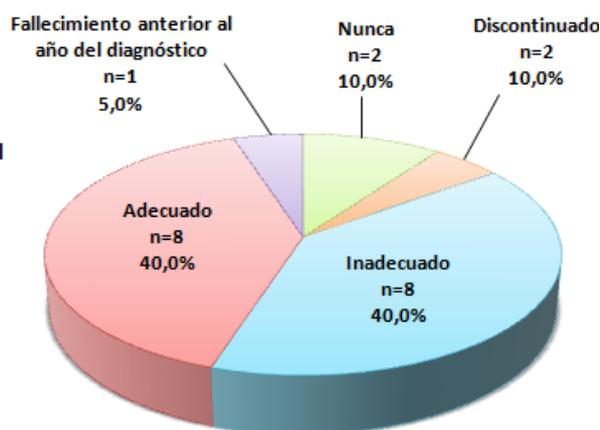


Figura 9. Frecuencia de colonoscopias en pacientes con CCR previo a la primera visita.

Todos los casos de CCR diagnosticados, tanto previos como posteriores a la primera consulta. Si se tiene en cuenta todos los CCR diagnosticados en los 125 pacientes, se

encuentran un total de 22 individuos con la neoplasia (20 previos y 2 posteriores a la primera visita). A 6 de ellos se les ha detectado una mutación del gen MLH1 (que suponen el 27,3% respecto a los 22 CCR), a uno de ellos (4,5%) en el gen MSH2, en 5 individuos (22,7%) el test fue negativo (pero pertenecían a familias sin mutación conocida y con criterios de Ámsterdam II) y 10 (45,5%) no se han realizado el test genético (uno de ellos perteneciente a una familia con mutación conocida). Respecto a los 7 casos de CCR con mutación identificada, en 6 se halló mutación MLH1 (85,7%) con una media de edad de 31,5 años con una desviación estándar de 9,0 años, y en uno se halló mutación de MSH2 (14,3%) con una edad de 34 años. En cambio la edad media de los pacientes con CCR pero sin mutación conocida fue de 53,8 años con una desviación estándar de 15,8 años.

De los 22 CCR diagnosticados en total, se ha realizado colectomía total en 3 individuos (13,6%), colectomía subtotal en un individuo, colectomía segmentaria en 16 individuos (72,7%) y en 2 individuos (9,1%) se desconoce el tipo de cirugía llevada a cabo. Un aspecto importante a resaltar es que las colectomías totales con anastomosis ileorrectal practicadas fueron realizadas desde el año 2009 en adelante y que en cambio la colectomía subtotal con anastomosis ileosigmoidea y todas las colectomías segmentarias que se realizaron a estos pacientes fueron previas a esa fecha. Además dos de las tres colectomía totales se realizaron bajo la sospecha de síndrome de Lynch, sin confirmación genética del síndrome, y siendo solo una la que se realizó en un paciente con mutación conocida del gen MLH1.

Además de entre los 22 casos de CCR, se ha podido constatar la existencia de un caso (4,5%) en que se halló dos cánceres sincrónicos de colon en el estudio anatómopatológico de la pieza quirúrgica en un portador del gen MLH1. En cuanto a los cánceres metacrónicos, fueron hallados dos (9,1%). Ambos habían padecido CCR previo a la primera visita a la consulta y se les había realizado una colectomía segmentaria; uno de ellos seguía un cribado posterior al CCR inadecuado y el otro individuo seguía un cribado adecuado.

### *Gastroskopias y detección de H. pylori.*

La realización de al menos una gastroscopia se ha documentado en 45 pacientes de los 125 en los que estaría indicada, es decir, en el 36,0% de ellos. En cuanto a la detección de H. pylori se ha realizado en 31 de los 125 individuos (el 24,8%), siendo el resultado positivo en al menos una ocasión en 16 pacientes (el 51,6%) y siendo el resultado negativo en todas las pruebas realizadas en 15 de ellos (el 48,4%). En los pacientes en que se ha detectado la bacteria, esta debería haber sido erradicada, pero debido a la imposibilidad para conocer si han recibido tratamiento o no, ese dato no ha formado parte de este estudio.

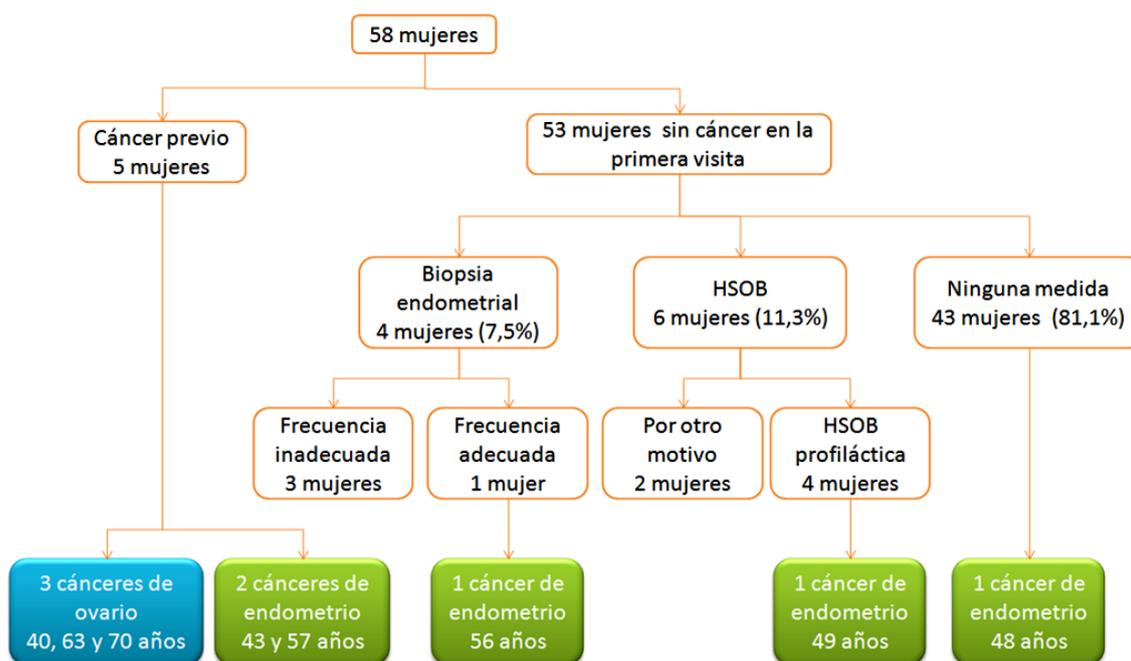
### *Cáncer de endometrio y ovario.*

En la figura 10 se muestra las medidas profilácticas y los cánceres de endometrio y ovario detectados en las 58 mujeres que forman parte del estudio.

La única mujer que se ha realizado las biopsias endometriales periódicamente con una frecuencia igual o inferior a 12 meses, era portadora de una mutación del gen MSH2.

A esta mujer se le detectó un adenocarcinoma de endometrio mediante dicho cribado. De las otras 3 mujeres que seguían una frecuencia inadecuada de las biopsias, dos son portadoras de una mutación del gen MLH1.

Una de las dos mujeres con cirugía previa a la primera visita era portadora de una mutación en el gen MLH1. Entre las cuatro mujeres que se realizaron la cirugía profiláctica por el riesgo asociado al síndrome de Lynch, la edad media fue de 47,7 años, con una desviación estándar de 12,5, una mediana de 46,5, la de menor tenía 34 años y la mayor 64 años. Dos de estas cuatro mujeres son portadoras de una mutación del gen MLH1 y en una de ellas se halló un adenocarcinoma de endometrio en el estudio anatomopatológico.



HSOB: histerectomía con salpingooforectomía bilateral

Los porcentajes son calculados respecto a las 52 mujeres sin cáncer previo

Figura 10. Medidas profilácticas y cánceres ginecológicos detectados en las mujeres.

Entre las mujeres no sometidas a cirugía profiláctica, la edad media de diagnóstico de cáncer de endometrio fue de 51,0 años con una desviación estándar de 6,7 y de 57,7 años con una desviación estándar de 15,7 años en el cáncer de ovario.

De forma que del total de las 58 mujeres que forman parte de la muestra, en 8 de ellas (13,8%) se ha detectado un cáncer de endometrio o de ovario. Del total de los 8 cánceres ginecológicos, 5 son de endometrio hallándose en una de las pacientes una mutación del gen MLH1 (20,0%), en otra paciente se halló una mutación de MSH2 (20,0%), en otra mujer se encontró mutado el gen MSH6 (20,0%), en una paciente (20,0%) el test genético resultó negativo pero pertenecía a una familia con criterios de Ámsterdam II y la paciente restante no se realizó el test genético (20,0%). De los 3 cánceres de ovario diagnosticados, en una mujer cuya familia cumple los criterios de Ámsterdam II el test genético fue negativo (33,3%) y las restantes dos pacientes no se hicieron la prueba (66,7%).

### *Otros cánceres y fallecimiento.*

Además de los tumores comentados, fueron detectados cuatro cánceres asociados al síndrome de Lynch en los 125 pacientes incluidos en el trabajo: carcinoma de intestino delgado en dos de ellos a los 25 años (mutación del gen MSH2 identificada) y a los 84 años, carcinoma gástrico en un paciente a los 36 años con mutación del gen MLH1 y un cáncer de páncreas en un individuo a los 79 años. También hubo un caso de tumor cerebral a los 66 años, pero no se pudo conocer la estirpe, por lo que se desconoce si está relacionado con el síndrome de Lynch ya que en el caso de tratarse de un glioma sí que lo estaría. Además se detectó un cáncer de colon de estirpe diferente a la del síndrome de Lynch, un linfoma de colon, a la edad de 75 años.

Ha habido tres individuos de los 125 (2,4%) que han padecido más de un cáncer de los asociados al síndrome de Lynch, dos han padecido un CCR y un adenocarcinoma de endometrio y otra persona ha padecido un CCR y un cáncer de ovario.

De los 125 individuos que estaban vivos en el momento de la primera consulta, han fallecido 14 de ellos (11,2%) con una edad media al fallecimiento de 73 años, una desviación estándar de 11,9, una mediana de 77, teniendo el más joven 47 años y el más mayor 88 años. En seis de ellos (42,9%) la causa de fallecimiento se encontraba relacionada con algún cáncer del síndrome de Lynch (dos casos de CCR primario a los 47 y 67 años, un caso de CCR metacrónico a los 83 años, un caso de carcinoma de intestino delgado a los 84 años y un caso de cáncer de páncreas a los 79 años). Como se ha expuesto anteriormente, hay un individuo fallecido a los 66 años por un tumor cerebral de estirpe no filiada por lo que se desconoce si está relacionado con el síndrome. Hubo un individuo en el que se desconoce el motivo de fallecimiento. Los 6 individuos restantes fallecieron por causas ajenas al síndrome de Lynch.

## DISCUSIÓN

### *Trabajo con familias.*

A lo largo de la realización del trabajo ha quedado manifiesta la dificultad de tratar con familias en lugar de con individuos, tanto en la práctica clínica como a la hora de realizar un estudio. Los pacientes vienen a la consulta de alto riesgo de cáncer de colon hereditario solos o acompañados por otra persona de la familia y tras comprobar que cumplen criterios de Ámsterdam II o que tienen una mutación del síndrome de Lynch, se les instruye para que inviten a sus familiares a acudir a la consulta. Por tanto, debe de haber una buena relación y comunicación entre los parientes. De ahí, también, la relevancia que tiene el expresarse de una manera comprensible y asegurarse de que los pacientes han entendido la magnitud del síndrome.

Otro de los inconvenientes de trabajar con familias es que no todos los parientes viven en la misma ciudad, y ni tan siquiera en la misma comunidad autónoma, por lo que no se dispone de datos acerca de los parientes que viven en otra comunidad ni los profesionales de esa comunidad tendrán datos acerca de los pacientes de la nuestra, a no ser que sean los mismos pacientes los que envíen una copia de los informes a sus familiares. En lo referente a los árboles genealógicos, en unos pocos individuos quedaba reflejado que vivían en otras comunidades, pero en la gran mayoría de los individuos que no aparecían en la base de datos del hospital no estaba apuntado nada al respecto en el árbol. Este aspecto es trascendente pues de esta manera se sabe a cuántos de los individuos en riesgo se debe manejar en nuestro hospital.

### *Genética del síndrome de Lynch.*

Hasta hace unos tres años se realizaban los test genéticos referentes al síndrome de Lynch en un laboratorio externo y además solo se analizaban los genes MLH1 y MSH2 que, a pesar de ser los más frecuentes, no son todos los que se deben de realizar actualmente. Además el número de mutaciones conocidas de estos dos genes era menor que el de que se conoce ahora, pudiendo haber casos en que no se hubiese detectado una mutación por el desconocimiento de su existencia o de su significado patológico. De hecho, en una de las familias incluidas en este estudio, la mutación detectada en el gen MSH2 inicialmente fue dada de “significado incierto de MSH2” aunque actualmente ya es considerada como patológica. Y, como se ha comentado también anteriormente, existe otra familia incluida en el trabajo en la que en una mujer que sufrió CCR mostraba ausencia de expresión de MSH2 y MSH6 en la pieza quirúrgica pero el test genético fue negativo. En cambio se ha realizado el test a una hermana recientemente encontrándose una mutación del gen MSH2, por lo que es muy probable que primera también haya heredado la mutación y ésta no se conociese en el momento de realización del test. De esta manera queda manifiesta la necesidad de que los pacientes con criterios de Ámsterdam II, aunque no se les detecte actualmente una mutación, deben de seguir el cribado de los cánceres asociados de igual manera que si se hubiese encontrado una mutación y repetir el test genético a los años si existen nuevos descubrimientos y mejoras en las técnicas genéticas.

Uno de los motivos para la realización de las pruebas genéticas es que el número de individuos a los que realizar las pruebas de cribado o intervenciones profilácticas es

notoriamente menor en las familias con mutación conocida que en las familias en que no se han realizado el test genético, pues se conoce con certeza quién padece el síndrome y por tanto necesita estas medidas y quién no. De los 56 individuos, 14 de ellos no eran portadores, lo que redujo el número de pacientes a 42. En cambio en las familias en las que no se había detectado una mutación todos los pacientes, 85, deben de ser sometidos a las pruebas de cribado.

### *Colonoscopias.*

105 pacientes de nuestro estudio se deberían realizar colonoscopias de cribado cada 1-2 años, pero de ellos solo el 21,9% las llevan a cabo con esta frecuencia, una cifra bastante baja que debe hacer plantearnos el por qué de ello. Probablemente se trate de individuos detectados en una época en que había menos conocimientos acerca del síndrome y la escasa información disponible al respecto no les haya permitido valorar de manera adecuada la necesidad del diagnóstico precoz. También puede ser debido a factores psicológicos como el hecho de tener antecedentes familiares cercanos con los que se ha vivido la experiencia del cáncer.

Se han observado diferencias en la frecuencia de realización de las colonoscopias, según dictan las guías, en función de si los pacientes pertenecen a una familia con mutación conocida o no (56,3% frente al 6,8% respectivamente,  $p < 0,001$ ). Esto significa que los pacientes que tienen mutación conocida en la familia tienen una mayor concienciación sobre la importancia de esta medida de cribado, que por otro lado es la única que ha demostrado ser eficaz, ya que el cribado de otros cánceres todavía se debe optimizar.

En el caso de familias con mutación conocida, el 25,0% de los pacientes pertenecientes a estas familias no se han realizado las pruebas genéticas, una cifra que debe alarmarnos debido a la magnitud del síndrome. Además se ha comprobado que estos pacientes presentan una mayor desviación del cribado recomendado para el CCR mediante colonoscopias en comparación con los parientes que tienen una mutación identificada (un 14,3% se realiza colonoscopias con frecuencia adecuada frente al 88,9% del otro grupo,  $p < 0,001$ ).

Aunque no se han observado diferencias en la frecuencia de realización de las colonoscopias en cuanto al sexo, sí que es destacable la diferencia que hay a la hora de realizarse el cribado entre los miembros de la misma familia, incluso entre dos hermanos, pues había hermanos que se realizaban las medidas oportunas de una forma adecuada y otros que nunca se han realizado ninguna prueba de detección precoz o se habían realizado solo una, la correspondiente a la primera visita.

En cuanto a las peticiones de las colonoscopias se debe resaltar que en la mayoría de ellas figuraba como motivo “antecedente de polipectomía” y en otros muchos figuraba solo “antecedentes familiares de CCR” sin nombrar en ninguno de los casos que el paciente cumpliera criterios de Ámsterdam II o se tuviera la sospecha de síndrome de Lynch. Por ello en los informes de estas colonoscopias se recomendaba la realización de una nueva en 3, en 5 años o se ponía en función del riesgo individual del paciente, pero sin especificar cuándo. Esta puede ser una explicación al cribado realizado por

los pacientes de manera inadecuada, con una frecuencia superior a 24 meses entre las colonoscopias.

Se debe resaltar que hubo una persona cuyo médico de familia solicitó una colonoscopia con motivo de la petición “antecedentes familiares de cáncer de colon” sin especificar que esa persona pertenecía a una familia con criterios Ámsterdam II. Fue denegada la realización de esa colonoscopia por parte del hospital recomendándole mejor llevar a cabo un test de sangre oculta en heces que, aunque en su caso fue negativo, se debe recordar que este test no se contempla en las guías como cribado de CCR en individuos con síndrome de Lynch.

También se han observado casos de pacientes que no acudieron a los colonoscopias citadas, tratándose la mayoría de las ocasiones de pacientes que han seguido un cribado discontinuado o inadecuado.

### *CCR detectados.*

Se han detectado 2 casos de CCR desde la primera visita hasta la actualidad, uno de ellos en un paciente muy joven, de 22 años. Además la edad media del diagnóstico de los 20 individuos con CCR previo a la consulta también es temprana, 46,4 años, en comparación con los 69 años de la población general.<sup>(4)</sup> En cuanto a la edad media al diagnóstico de CCR en los pacientes con mutación conocida de nuestro estudio fueron menores a las descritas por Barnetson et al,<sup>(30)</sup> 31,5 años en portadores de una mutación MLH1 y de 34 años en el único portador de una mutación de MSH2. Estas edades a su vez fueron menores que la edad media de diagnóstico de CCR en pacientes sin mutación conocida en nuestro estudio, que fue de 53,8 años. Todo ello pone de manifiesto el riesgo elevado de cánceres a una edad precoz en el síndrome de Lynch.

El 85,7% de los pacientes con CCR y mutación detectada, tenían dañado el gen MLH1 y el 14,3% el gen MSH2, cifras que difieren de las descritas por Barnetson et al<sup>(30)</sup>, pero se debe tener en cuenta que este estudio también recogió paciente con MSH6 y que en nuestro estudio no se halló esta mutación en ningún caso de CCR. Estos autores también hallaron que un 18% de los pacientes con síndrome de Lynch tuvieron CCR sincrónicos o metacrónico, hecho que en nuestro estudio ha sucedido en el 13,6% de los pacientes.

En cuanto al tipo de cirugía llevada a cabo en caso de hallar un CCR, hasta el 2009 todas las cirugías que se realizaron fueron segmentarias y hubo una subtotal. En cambio todas la colectomías que se realizaron desde el año 2009 fueron colectomías totales. Incluso en dos de los casos se llevó a cabo la colectomía total bajo la sospecha de síndrome de Lynch, sin haber confirmación genética de una mutación relacionada. Esto pone de relieve cómo el avance en los conocimientos disponibles ha cambiado el modo de actuar con los pacientes afectados por síndrome de Lynch.

### *Cánceres ginecológicos.*

El trabajo ha puesto de manifiesto que en nuestro medio, son muy escasas (solo el 18,8% de las que deberían) las mujeres con síndrome de Lynch que siguen un cribado

de cáncer endometrial y ovárico o que optan por la cirugía profiláctica. Se debería investigar los motivos de este suceso, pues pueden haber influido factores diversos como la situación social o la preocupación y el conocimiento que tengan estas mujeres por el cáncer y sobre las medidas de cribado, el tener antecedentes familiares de cáncer de endometrio u ovario...

Además queda manifiesta la importancia de estas medidas, pues en la única mujer que se ha realizado el cribado mediante biopsias endometriales de forma adecuada se ha encontrado un adenocarcinoma de endometrio y en una de las cuatro mujeres que se han realizado a la cirugía de forma profiláctica se ha encontrado un cáncer de endometrio al estudiar la pieza quirúrgica. Estos datos ponen en evidencia la importancia de que el patólogo examine cuidadosamente las piezas quirúrgicas y de que se debería concienciar más a las mujeres sobre la realización de estas medidas.

La edad media de realización de histerectomía más doble anexectomía profiláctica fue de 47,7 años (rango de 34 a 64 años), cifras algo mayores a las del estudio realizado por Schmeler et al<sup>(23)</sup>. En el citado estudio se detectó un adenocarcinoma de endometrio en el 4,9% de las mujeres, hecho que nuestro trabajo se detectó en una mujer de las 4 que se realizaron la cirugía profiláctica, pero el número de casos en nuestro estudio ha sido excesivamente pequeño como para hacer comparaciones al respecto. Entre las mujeres no sometidas a cirugía profiláctica de nuestro estudio, la edad media de diagnóstico de cáncer de endometrio fue de 51,0 años y de 57,7 años en el cáncer de ovario, cifras más elevadas a las detectadas por Schmeler et al<sup>(23)</sup>.

### *Otras consideraciones.*

En cuanto a las cirugías analizadas en el estudio, la colectomía total y la histerectomía con salpingooforectomía bilateral profiláctica, se deben explicar los efectos adversos a los pacientes antes de su realización. Tras la primera son frecuentes las alteraciones del ritmo deposicional que pueden empeorar la calidad de vida y tras la segunda pueden aparecer sofocos, sequedad vaginal, disminución del interés sexual y dolor durante el coito.<sup>(14)</sup>

El 2,4% de los pacientes de nuestro estudio han padecido un CCR más otro cáncer extracolónico asociado al síndrome de Lynch, cifra muy inferior al 8% descrito por Barnetson et al<sup>(30)</sup>. Aun así, queda de manifiesto el valor que tiene realizar un correcto cribado del resto de las neoplasias en los pacientes con síndrome de Lynch en los que ya se haya detectado un cáncer de los relacionados con el síndrome.

En el 42,9% de los fallecidos la causa de defunción fue un cáncer asociado al síndrome de Lynch, cifra que podría ser algo más alta pues en un paciente no se llegó a conocer la estirpe de tumor cerebral y en otro se desconoce el motivo de fallecimiento. Esta cifra pone de manifiesto otra vez la importancia de un correcto cribado en estos pacientes.

## CONCLUSIONES

El conocimiento sobre el síndrome de Lynch ha avanzado a grandes pasos en los últimos 20 años, pero aún hay muchos aspectos del síndrome de los que no se tiene información. Es fundamental la identificación de los pacientes con síndrome de Lynch, ya que ciertas medidas profilácticas han resultado ser beneficiosas, como la realización de colonoscopias periódicas de cribado o la histerectomía más salpingooforectomía bilateral profiláctica. Otras medidas en cambio todavía se tienen que perfeccionar.

Este estudio ha demostrado que la mayoría de los pacientes con síndrome de Lynch diagnosticados a principios de la década de los 2000 no se realizan las medidas de detección precoz de cáncer de la manera en que dictan las guías. En cambio, el número de pacientes que las realiza de forma adecuada es alto si se trata de pacientes con mutación detectada. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la realización de las colonoscopias en función de si los pacientes pertenecen a una familia con mutación conocida o no, y dentro de las familias con mutación conocida también se han hallado diferencias en función de si el resultado del test genético era positivo o si éste no fue realizado. En cuanto al sexo, no se objetivaron diferencias que fueran significativas.

La edad de diagnóstico de CCR fue más precoz en los pacientes con síndrome de Lynch que en la población general, siendo los pacientes con mutación detectada aún más jóvenes que los pacientes con CCR sin mutación conocida. El tipo de cirugía llevada a cabo tras la detección de CCR ha cambiado en los últimos años, pues todas las cirugías totales fueron llevadas a cabo desde el año 2009 en adelante, mientras que ninguna cirugía segmentaria fue realizada desde esa fecha. El número de cánceres sincrónicos y metacrónicos de CCR en el síndrome de Lynch es importante, así como el número de segundas neoplasias extracolónicas y el porcentaje de pacientes fallecidos por uno de los cánceres asociados al síndrome.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Molina Villaverde R, Navarro Expósito F, López González JL, Álvarez-Mon Soto M, Lamarca Lete a., Molina Villaverde R, et al. Cáncer colorrectal. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2013;11(25):1519–25.
2. Finlay M. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. *UpToDate*. 2015.
3. Boland R, Lynch H. The History of Lynch Syndrome. *Fam Cancer*. 2013;12(2):145–57.
4. Grover S. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate*. 2015.
5. Andreu Garcia M, Balil Giralte A, Balmaña Gelpi J, Bellosillo Paricio B, Blanco Guillermo I, Brunet Vidal J, et al. Guía de referencia rápida. *OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario*. 2006.
6. Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. Elsevier Inc.; 2010;139(2):e1–5.
7. Cohen S a, Leininger A. The genetic basis of Lynch syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2014;7:147–58.
8. Vasen H, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet*. 2007;44:353–62.
9. Vasen H, Tomlinson I, Castells A. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Nature Publishing Group; 2015;12:88–97.
10. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of lynch syndrome: A consensus statement by the us multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. Elsevier, Inc; 2014;147(2):502–26.
11. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome ( HNPCC ): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62:812–23.
12. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*. 2015.
13. Lu KH, Kathleen M Schmeler. Endometrial and ovarian cancer screening and prevention in women with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *UpToDate*. 2015.
14. Etchegary H, Dicks E, Watkins K, Alani S, Dawson L. Decisions about prophylactic gynecologic surgery : a qualitative study of the experience of female Lynch syndrome mutation carriers. *Hered Cancer Clin Pract*. 2015;1–8.
15. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of Prostate Cancer in Lynch Syndrome : A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(3):437–49.
16. Nebgen D, Lu K, Rimes S, Keeler E, Broaddus R, Munsell M, et al. Combined colonoscopy and endometrial biopsy cancer screening results in women with Lynch syndrome.

- Gynecol Oncol. 2014;135(1):85–9.
17. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, Barkun A, Adams MA, Dorn SD, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology*. 2015;149(3):777–82.
  18. Llorca G. Cáncer hereditario ginecológico. Introducción y casos clínicos. XXXIII reunión anual de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y división Española de la Academia Internacional de Patología (SEAP-DEAIP). 2010.
  19. Frolova AI, Babb SA, Zantow E, Hagemann AR, Powell MA, Thaker PH, et al. Impact of an immunohistochemistry-based universal screening protocol for Lynch syndrome in endometrial cancer on genetic counseling and testing. *Gynecol Oncol*. 2015;137(1):7–13.
  20. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA, Ali S, Cohn DE, Broaddus RJ, et al. Combined Microsatellite Instability , MLH1 Methylation Analysis , and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210 : An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2015;33:4301–8.
  21. Yurgelun MB, Allen B, Kaldate RR, Bowles KR, Judkins T, Kaushik P, et al. Identification of a Variety of Mutations in Cancer Predisposition Genes in Patients With Suspected Lynch Syndrome. *Gastroenterology*. Elsevier, Inc; 2015;149:604–13.
  22. Bonis PAL, Ahnen DJ, Lisen Axell M. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Screening and management. UpToDate. 2015.
  23. Schmeler KM, Lynch HT, Chen L, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:261–9.
  24. Hubosky SG, Boman BM, Charles S, Bibbo M, Bagley DH. Ureteroscopic management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) in patients with Lynch Syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome ). *BJU Int*. 2013;112:813–9.
  25. Agarwal R, Liebe S, Turski ML, Vidwans SJ, Janku F, Garrido-Laguna I, et al. Targeted Therapy for Hereditary Cancer Syndromes: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, Lynch Syndrome, Familial Adenomatous Polyposis, and Li-Fraumeni Syndrome. *Discov Med*. 2014;18(101):331–9.
  26. Burn J, Bishop DT, Mecklin J, Macrae F, Möslein G, Olschwang S, et al. Effect of Aspirin or Resistant Starch on Colorectal Neoplasia in the Lynch Syndrome. *N Engl*. 2008;359:2567–78.
  27. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de posicionamiento terapeutico de pembrolizumab (Keytruda) en melanoma. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda.pdf>. Publicación 21 de Enero de 2016. Acceso 13 de Mayo.
  28. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;37(2):2509–20.
  29. Andres R, Ramos F, Mozota Duarte J, Gutiérrez Cía I. Procedimiento de asesoramiento genético en cáncer hereditario y familiar. 2016.
  30. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl I D, Cetnarskyj R, Ph D, et al. Identification and Survival of Carriers of Mutations in DNA Mismatch-Repair Genes in Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:2751–63.

## ANEXO I: ÁRBOL GENEALÓGICO.

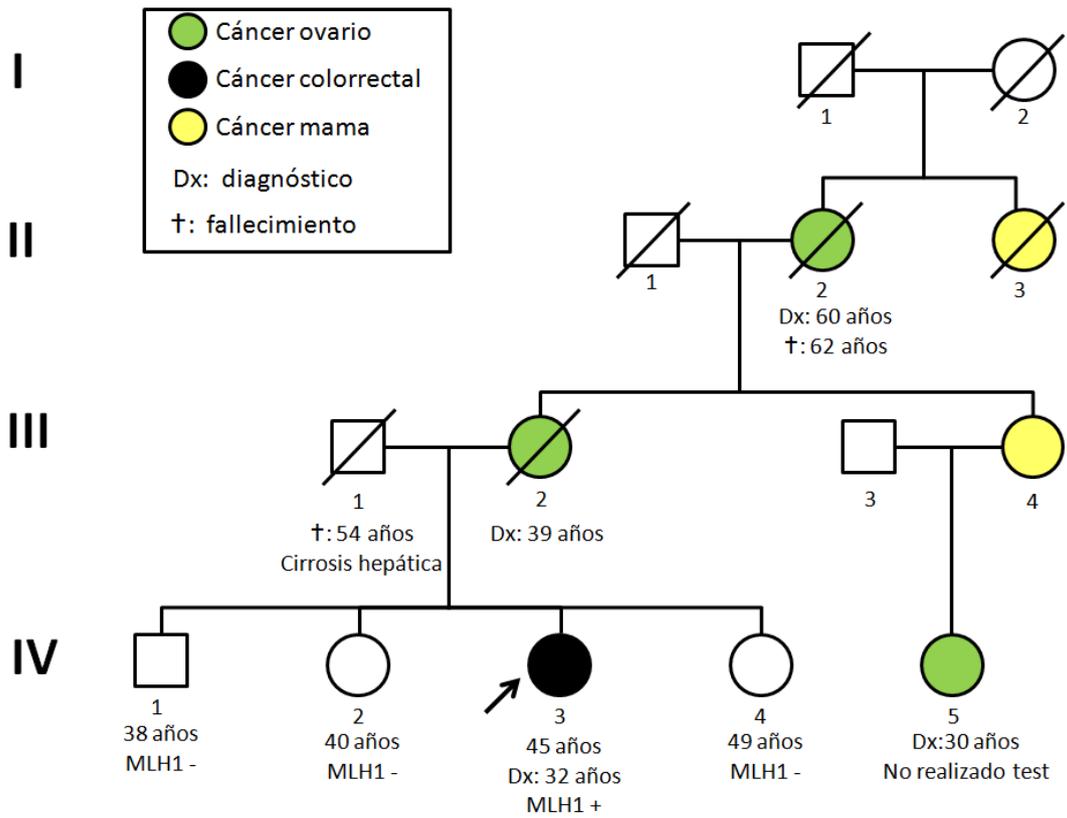


Figura 11. Árbol genealógico de una de las familias incluidas en el estudio.

## ANEXO II: CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES.

	<b>Nombre de variable</b>	<b>Contestar solo en caso de...</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías (si es cualitativa)</b>
1	Papel en la familia		Cualitativa nominal dicotómica	Caso/familiar
2	Motivo de inclusión de la familia		Cualitativa nominal dicotómica	Criterios de Ámsterdam/Genética
3	Situación administrativa		Cualitativa nominal policotómica	Correcta/No suficientes datos identificativos/No aparece en base
4	Sexo		Cualitativa nominal dicotómica	Mujer/hombre
5	Edad		Cuantitativa discreta	
6	Realización de test genético	"Genética" en la 2	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
7	Resultado del test	"Sí" en la 6	Cualitativa nominal policotómica	MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 /Negativo

Tabla 6. Características de las variables que recogen datos personales.

	<b>Nombre de variable</b>	<b>Contestar solo en caso de...</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías (si es cualitativa)</b>
8	CCR diagnosticado previo a la primera visita		Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
9	Realización de colonoscopias	"No" en la 8	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
10	Frecuencia colonoscopias	"No" en la 8	Cualitativa nominal policotómica	Nunca/discontinuado/inadecuado/adequado
11	CCR diagnosticado tras la primera consulta	"No" en la 8	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
12	Edad diagnóstico CCR	"Sí" en la 8 o "Sí" en la 11	Cuantitativa discreta	
13	Tipo de cirugía	"Sí" en la 8 o "Sí" en la 11	Cualitativa nominal policotómica	Segmentaria/subtotal /total
14	CCR sincrónico	"Sí" en la 8 o "Sí" en la 11	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
15	Frecuencia colonoscopias tras diagnóstico de CCR	"Sí" en la 8 o "Sí" en la 11	Cualitativa nominal policotómica	Nunca/discontinuado/inadecuado/adequado
16	CCR metacrónico	"Sí" en la 8 o "Sí" en la 11	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No

Tabla 7. Características de las variables que recogen datos de las colonoscopias y de diagnóstico de CCR.

	<b>Nombre de variable</b>	<b>Contestar solo en caso de...</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Categorías (si es cualitativa)</b>
17	Realización de gastroscopias		Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
18	Realización de pruebas de detección de H. pylori		Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
19	Resultado de la prueba de H. pylori	"Sí" en la 18	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo/Negativo

Tabla 8. Características de las variables que recogen datos de las gastroscopias y de las pruebas de detección de H. pylori.

Nombre de variable	Contestar solo en caso de...	Tipo de variable	Categorías (si es cualitativa)	
20	Cáncer de ovario o endometrio diagnosticado previo a la primera visita	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	
21	Medida profiláctica elegida	"No" en la 20	Cualitativa nominal policotómica	Biopsia/cirugía/ninguna
22	Frecuencia de las biopsias endometriales	"Biopsia" en la 21	Cualitativa nominal policotómica	Discontinuado/inadecuado/adeecuado
23	Edad cirugía profiláctica	"Cirugía" en la 21	Cuantitativa discreta	
24	Cáncer de endometrio o ovario diagnosticado tras la primera visita	"No" en la 20	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
25	Edad diagnóstico de cáncer endometrial o ovárico	"Sí" en la 20 o "Sí" en la 24	Cuantitativa discreta	

Tabla 9. Características de las variables que recogen datos de medidas profilácticas y de detección de cáncer de endometrio y ovario en mujeres.

Nombre de variable	Contestar solo en caso de...	Tipo de variable	Categorías (si es cualitativa)	
26	Diagnóstico de otros cánceres asociados al síndrome de Lynch	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	
27	Tipo de cáncer	"Sí" en la 26	Cualitativa nominal policotómica	Estómago/intestino delgado/hepatobiliar/carcinoma de urotelio/glioma cerebral/neoplasias sebáceas/cáncer de páncreas
28	Fallecimiento		Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
29	Edad de fallecimiento	"Sí" en la 28	Cuantitativa discreta	
30	Relación de la causa con síndrome de Lynch	"Sí" en la 28	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No
31	Causa	"Sí" en la 28	Pregunta abierta	

Tabla 10. Características de las variables que recogen datos de otros cánceres y de fallecimiento.